

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Karsinoma Nasofaring**

##### **2.1.1 Definisi**

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan berkembang biak membentuk sel-sel baru di dalam organ tubuh yang abnormal dan cepat serta merusak bentuk dan fungsi organ asalnya. Menurut data WHO tahun 2013, kanker menduduki penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskuler. Diperkirakan pada tahun 2030 insidens kanker dapat mencapai 26 juta orang dan 17 juta orang di antaranya meninggal yang disebabkan oleh kanker, terutama pada negara miskin dan berkembang.<sup>19</sup> Insidensi kanker nasofaring di Indonesia sebanyak 4,7:100.000 orang pertahun. Pada umumnya lebih dari 80% penderita datang dengan stadium lanjut, yaitu stadium III dan IV.<sup>20</sup>

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah karsinoma sel skuamosa yang berasal dari fossa Rosenmuller pada nasofaring yang merupakan daerah transisional dari epitel kuboid berubah menjadi epitel skuamosa.<sup>1</sup> Nasofaring terletak di antara bagian posterior saluran hidung, atap nasofaring berhubungan dengan dasar tengkorak, serta terhubung pada bagian faring yang ada di bawahnya. Karsinoma nasofaring biasanya berkembang di sekitar ostium tuba Eustachius di dinding lateral nasofaring.<sup>21</sup>

### 2.1.2 Gejala Klinis

Gejala yang berkaitan dengan KNF pada tahap awal biasanya tidak spesifik, sebagian besar pasien KNF terdiagnosis pada stadium lanjut. Gejala dan tanda karsinoma nasofaring dapat dibagi dalam 5 kelompok yaitu :<sup>13</sup>

#### 1) Gejala Telinga

Gangguan pada telinga berupa penurunan pendengaran, tinitus, telinga terasa penuh dan berdengung sampai rasa nyeri di telinga. Penurunan pendengaran diakibatkan karena gangguan fungsi tuba eustasius yang diakibatkan karena adanya perluasan tumor ke arah posterolateral.

#### 2) Gejala Hidung

Gejala hidung berupa epistaksis, hidung tersumbat dan disertai dengan produksi *discharge* yang meningkat. Hal ini berhubungan dengan adanya tumor pada nasofaring. Pada keadaan lanjut tumor masuk ke dalam rongga hidung dan sinus paranasal.

#### 3) Gejala Leher

Benjolan di leher yang merupakan suatu metastasis ke limfonodi. Limfonodi regional yang sering terlibat adalah retrofaring (82%), *level* II (95,5%), *level* III (60,7%) dan *level* IV (34,8%).

#### 4) Gejala Mata

Gangguan pada penglihatan berupa penglihatan menjadi ganda (*diplopia*) yang dikarenakan tumor menyebar ke atas sampai ke dinding lateral sinus kavernosus dan mempengaruhi saraf otak ke III, IV, dan VI sehingga menimbulkan gejala *diplopia*.

## 5) Gejala Intrakranial

Gejala yang lebih lanjut ialah gejala neurologik, karena infiltrasi tumor ke intrakranial melalui foramen ovale sehingga tumor akan mengganggu saraf kranial V yang mengakibatkan nyeri pada wajah. Tumor juga berinfiltrasi ke intrakranial melalui foramen jugulare yang akan mengenai saraf kranial IX, X, XI, dan XII.

### 2.1.3 Stadium

Klasifikasi stadium karsinoma nasofaring menurut *American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union Internationale Contre Cancer (UICC)* pada tahun 2010 edisi ketujuh menggunakan sistem TNM (sistem tumor-kelenjar getah bening-metastasis), adalah sebagai berikut:<sup>4</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi Stadium TNM

Keadaan Tumor Primer (T)	Batasan
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai.
T0	Tidak terdapat tumor primer.
Tis	Karsinoma in situ.
T1	Tumor terbatas pada nasofaring atau meluas ke orofaring dan/atau kavitas nasal, tanpa ekstensi parafaringeal.
T2	Tumor meluas ke parafaringeal.
T3	Tumor masuk ke struktur tulang pada dasar tengkorak dan/atau sinus para nasal.
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, hipofaring, orbita, atau infratemporal fossa.

<b>Kelenjar Getah Bening</b>	<b>Batasan</b>
<b>Regional (N)</b>	
Nx	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai.
N0	Tidak terdapat metastasis ke kelenjar getah bening regional.
N1	Metastasis unilateral di kelenjar getah bening servikal, 6 cm atau kurang di atas fosa supraklavikula, atau keterlibatan kelenjar getah benih retrofaringeal bilateral atau unilateral, < 6 cm pada dimensi terbesarnya.
N2	Metastasis bilateral di kelenjar getah bening, 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar diatas fosa supraklavikula.
N3	Metastasis di kelenjar getah bening, ukuran > 6 cm.
N3a	Ukuran > 6 cm.
N3b	Perluasan ke supraklavikula.
<b>Metastasis Jauh (M)</b>	<b>Batasan</b>
Mx	Metastasis jauh tidak dapat dinilai.
M0	Tidak terdapat metastasis jauh.
M1	Metastasis jauh.

Berdasarkan sistem TNM (sitem tumor-kelenjar getah bening-metastasis) tersebut, berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* tahun 2010, stadium penyakit dapat dikelompokkan sebagai berikut:<sup>4</sup>

**Tabel 3.** Stadium Karsinoma Nasofaring

<b>Stadium</b>	<b>Keadaan Tumor Primer</b>	<b>Kelenjar Getah Bening Regional</b>	<b>Metastasis Tumor</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IVB	Semua T	N3	M0
Stadium IVC	Semua T	Semua N	M1

#### 2.1.4 Klasifikasi Histopatologi

Mukosa nasofaring memiliki epitel skuamosa dan epitel pseudostratified columnar. Pada karsinoma nasofaring, memiliki epitel sel maligna berupa poligonal besar tanpa karakter sinsitial. Nukleus tampak jelas berbentuk bulat atau oval dan disertai oleh infiltrasi inflamasi limfosit, sel plasma, dan eosinofil, yang melimpah, sehingga menyebabkan istilah limfoepithelioma. Pada daerah lateral nasofaring memiliki epitel transisional antara epitel respiratori pseudostratified columnar dan epitel skuamosa yang merupakan area paling sering terjadinya karsinoma nasofaring.<sup>22</sup>

Klasifikasi histopatologi karsinoma nasofaring menurut *World Health Organization* (WHO) sebelum tahun 1991, dibagi menjadi 3 tipe, yaitu :

- 1) WHO tipe I: Karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi (*Keratinizing Squamous Cell Carcinoma*)

Sel tumor menunjukkan differensiasi skuamosa dengan adanya jembatan interseluler dan atau keratinisasi di atasnya.

- 2) WHO tipe II: Karsinoma non-keratinisasi (*Non-Keratinizing Carcinoma*)

Sel tumor menunjukkan diferensiasi dengan rangkaian maturasi yang terjadi di dalam sel, terdiri dari sel-sel yang bervariasi mulai dari sel matur sampai anaplastik dan hanya beberapa yang membuat keratin atau tidak sama sekali.

- 3) WHO tipe III: Karsinoma tidak berdiferensiasi (*Undifferentiated Carcinoma*)

Pada tipe ini sel tumor tampak inti yang vesikuler, berbentuk oval atau bulat dengan nukleoli yang jelas namun batas sel tidak terlihat serta dapat ditemukan sel ganas berbentuk spindle dengan inti hiperkromatik.

Karsinoma yang tidak berdiferensiasi dan tidak berkeratinisasi memiliki sifat yang sama, yaitu bersifat radiosensitif dan mempunyai titer antibodi terhadap virus Epstein-Barr. Sedangkan jenis karsinoma yang berkeratinisasi kurang radiosensitif dan tidak menunjukkan hubungan dengan virus Epstein-Barr.<sup>23</sup>

Karsinoma nasofaring tipe non-keratinisasi (*Non-keratinizing carcinoma*) dengan sub tipe tidak berdiferensiasi (*undifferentiated*) banyak terjadi di berbagai negara, misalnya pada Hongkong (99%), Singapore (86%), Tunisia (92%), Jepang

(87%) dan Amerika Serikat (75%).<sup>7</sup> Sedangkan pada Indonesia terbanyak dijumpai adalah subtype WHO 2 dan WHO 3 (*Undifferentiated Carcinoma*).<sup>24</sup>

## **2.2 Modalitas Terapi Karsinoma Nasofaring**

### **2.2.1 Radioterapi**

Radioterapi merupakan modalitas utama pada penatalaksanaan untuk karsinoma nasofaring karena KNF memiliki sifat radiosensitif. Modalitas radiasi diberikan ke daerah leher karena tingginya kejadian keterlibatan limfonodi tersembunyi dan dengan melakukan pengendalian lokoregional untuk mencegah terjadinya metastasis jauh. Namun, radioterapi dapat menyebabkan komplikasi yang tidak diinginkan karena letak tumor berada di dasar kepala yang dikelilingi oleh organ-organ penting seperti batang otak, tulang belakang, lobus temporal, mata, telinga tengah dan dalam, dan kelenjar parotid, sehingga organ-organ penting tersebut secara tidak langsung akan terinduksi radiasi dan dapat berubah menjadi keganasan.<sup>25</sup>

Perkembangan terakhir dalam penatalaksanaan KNF yaitu pemberian radioterapi yang disebut sebagai Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) ini dapat meningkatkan dosis pada tumor primer dan menurunkan dosis radioterapi yang mengenai jaringan dan organ sekitar. Ini sangat bermanfaat pada tumor yang berada disekitar struktur vital seperti batang otak dan medula spinalis. Teknik ini sudah dilaporkan dapat meningkatkan kontrol tumor dan juga menurunkan risiko komplikasi.<sup>26</sup>

Salah satu modalitas radioterapi yang paling umum untuk KNF adalah memulai penyinaran pada bidang lateral yang luas berlawanan faciocervical yang

mencakup tumor primer dan limfatik leher bagian atas di satu volume yang kemudian disesuaikan dengan bidang servikal anterior letak rendah untuk limfonodi leher bagian bawah. Kemudian pengobatan bisa diubah menjadi lateral bidang wajah yang berlawanan dengan bidang wajah anterior untuk tumor primer, dengan menyesuaikan servikal anterior untuk limfatik leher.<sup>27</sup>

### **2.2.2 Kemoterapi**

Kemoterapi adalah suatu obat-obatan yang bekerja menghambat pertumbuhan sel-sel kanker atau bahkan membunuh sel kanker. Obat-obat anti kanker dapat digunakan sebagai terapi tunggal (active single agents), tetapi lebih banyak digunakan dalam bentuk kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker serta apabila terdapat sel – sel kanker yang resisten terhadap salah satu obat mungkin sensitif terhadap obat lainnya.<sup>8</sup>

Obat-obatan sitostatika yang dapat digunakan untuk kemoterapi yaitu cisplatin, carboplatin, methotrexate, 5-fluorouracil, dan paclitaxel. Modalitas kemoterapi bertujuan untuk mengurangi keganasan tumor serta untuk mengatasi tumor secara lokal dan juga untuk mengatasi sel tumor apabila ada metastasis jauh.<sup>28</sup>

Siklus sel (*cell cycle*) adalah perbedaan kecepatan pertumbuhan (*growth*) dan pembelahan (*division*) antara sel kanker dan sel normal yang menjadi titik tolak dari cara kerja sitostatika. Sebagian besar obat-obat sitostatika lebih sensitif dengan sel aktif seperti mitosis dan duplikasi DNA daripada dengan sel yang dalam keadaan istirahat.<sup>29</sup>



Beberapa obat kemoterapi bekerja dengan mempengaruhi semua siklus (*Cell Cycle non Spesific*) yang artinya dapat mempengaruhi sel dalam siklus pertumbuhan dan dalam keadaan istirahat. Obat tersebut disebut sebagai *cell cycle nonspecific*, misalnya cisplatin (cisplatin dapat mencegah replikasi sel kanker dengan mekanisme cross-linking terhadap DNA, bekerja pada fase G1 dan G2), doxorubicin (fase S1, G2 dan M), bleomycin (fase G2 dan M), vincristine (fase S dan M). Ada juga obat kemoterapi yang hanya bisa bekerja pada siklus pertumbuhan tertentu (*Cell Cycle phase spesific*) yang disebut *cell cycle specific*. Obat-obat yang tergolong *cell cycle specific* antara lain metotrexate dan 5-FU.<sup>29</sup>

Zat dengan aksi multipel bisa mencegah timbulnya klonus tumor yang resisten, karena obat-obat tersebut cara kerjanya tidak sama. Apabila resisten terhadap agen tertentu kemungkinan sensitif terhadap agen lain yang diberikan, dikarenakan sasaran kerja pada siklus sel berbeda.<sup>29</sup>

Pemberian kemoterapi terbagi dalam 3 kategori, yaitu:<sup>30</sup>

1) Kemoterapi *Adjuvant*

Pemberian kemoterapi diberikan setelah pasien dilakukan radioterapi. Hal ini bertujuan untuk mengatasi kemungkinan metastasis jauh dan meningkatkan kontrol lokal. Terapi *adjuvant* tidak dapat diberikan begitu saja tetapi memiliki indikasi yaitu apabila setelah mendapat terapi utamanya yang maksimal ternyata:<sup>30</sup>

- a) Kanker masih ada, dimana biopsi masih positif
- b) Kemungkinan besar kanker masih ada, meskipun tidak ada bukti secara makroskopis

- c) Pada tumor dengan derajat keganasan tinggi, karena tingginya resiko kekambuhan dan metastasis jauh

## 2) Kemoterapi *Neoadjuvant*

Pemberian kemoterapi yang diberikan sebelum dilakukan pemberian radiasi. Tujuan pemberian kemoterapi neoadjuvant untuk mengecilkan tumor yang sensitif sehingga setelah tumor mengecil akan lebih mudah ditangani dengan radiasi serta dapat menurunkan beban sel tumor sistemik pada saat terdapat sel tumor yang resisten.<sup>30</sup>

## 3) Kemoterapi *Concurrent*

Pemberian kemoterapi diberikan bersamaan dengan pemberian radiasi. Dosis kemoterapi yang diberikan lebih rendah dan digunakan sebagai radiosensitizer. Kemoterapi sebagai terapi tambahan pada karsinoma nasofaring dapat meningkatkan hasil terapi terutama pada stadium lanjut atau pada keadaan kambuh.<sup>30</sup>

**Tabel 4.** Beberapa pilihan obat kemoterapi<sup>31,32</sup>

<b>Class of drugs</b>	<b>Example</b>
<i>Alkylating agent</i>	<i>Nitrogen mustard, cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, nitroureas, cisplatin, carboplatin</i>
<i>Antimetabolites</i>	<i>Methotrexate, 5-flourouracil, cytosine arabinoside, hydroxyurea, gemcitabine</i>
<i>Natural product</i>	
<i>Vinca alkaloids</i>	<i>Vincristine, vinblastine, vinoelbine</i>
<i>Antibiotics</i>	<i>Doxorubicin, bleomycin, dactinomycin, mitomycin C, etoposide</i>
<i>Taxanes</i>	<i>Paclitaxel, docetaxel</i>

<i>Topoisomerase I</i>	<i>Irinotecan, topotecan inhibitor</i>
<i>Hormones</i>	<i>Tamoxifen, leuprolide</i>

Tiga klasifikasi terpenting kelompok sediaan kemoterapi berdasarkan mekanisme kerja, yaitu sediaan yang menghalangi sintesis DNA, sediaan anti metabolit yang mengganggu sintesis asam nukleat dan sediaan antibiotik yang menghalangi sintesis DNA serta merusak inti pada fase mitosis.<sup>31</sup>

Kemoterapi bekerja pada sel yang tumbuh secara terus menerus, misalnya sel tumor, sel kulit, sel mukosa dan sel hemopoetik serta mempengaruhi seluruh sistem tubuh karena diberikan secara sistemik. Akibat yang ditimbulkan pada sel folikel rambut yaitu mudah terjadi kerontokan rambut. Pada sistem gastro intestinal dapat mengakibatkan mual, muntah, anoreksia dan ulserasi pada saluran cerna. Serta mengakibatkan depresi sumsum tulang sehingga mudah terjadinya infeksi.<sup>31</sup>

Efek jangka panjang pemberian obat kemoterapi sering mengakibatkan toksisitas pada hepar, ginjal, paru yang berupa fibrosis, jantung, serta organ lainnya yang sel nya membelah dengan cepat.<sup>31</sup>

Agar tidak terjadi intoleransi pada efek samping, maka dosis obat kemoterapi yang akan diberikan dihitung secara cermat berdasarkan keadaan biologik penderita, luas permukaan tubuh ( $m^2$ ), serta berat badan (kg). Keadaan biologik berupa keadaan umum, status penampilan (skala karnofsky, skala ECOG), status gizi, status hematologis, faal ginjal, faal hati, kondisi jantung, paru dan lain sebagainya.<sup>33</sup>

**Tabel 5.** Toksisitas obat kemoterapi pada organ<sup>31,34</sup>

<b>Nama Obat</b>	<b>Toksisitas Organ</b>	<b>Tanda &amp; Gejala</b>
<i>Methotrexate</i>	Gastrointestinal	Mual, muntah, mukositis, dan ulserasi GI
	Sumsum tulang	Penurunan sel darah putih ( <i>severe</i> ) Peningkatan kadar transaminase
	Hepar	Fibrosis porta/sirosis
<i>5-flourouracil</i>	Gastrointestinal	Mual, muntah, mukositis, diare+darah
	Jantung	Angina/infark miokard
<i>Cisplatin</i>	Gastrointestinal	Mual dan muntah berat
	Sumsum tulang	Penurunan jumlah sel darah putih ( <i>mild</i> )
	Ginjal	Kumulatif efek pada tubulus renal Hipomagnesemia/hipokalsemia
	Jantung	Angina/infark miokard
	Pendengaran	Tinnitus dan penurunan pendengaran
<i>Cyclophosphamide</i>	Gastrointestinal	Mual, muntah, mukositis diare
	Sumsum tulang	Penurunan sel darah putih ( <i>severe</i> ), perdarahan
	Saluran kemih	<i>Hemorrhagi cystitis, tubular injury water</i>
	Jantung	Gagal jantung kongestif Miokarditis/perikarditis
<i>Vincristine</i>	Gastrointestinal	Konstipasi
	Jantung	Infark miokard
<i>Carboplatin</i>	Gastrointestinal	Mual, muntah, diare, konstipasi
	Sumsum Tulang	Trombositopenia, anemia, leukopenia, neutropenia
	Imunologi	Hipersensitivitas
	Pendengaran	Tinnitus dan penurunan pendengaran

### 2.3 Ototoksisitas Karena Kemoterapi

Ototoksisitas merupakan kemampuan obat atau zat kimia yang dapat menimbulkan terjadinya gangguan fungsional pada telinga dalam yang disebabkan telah terjadi perubahan struktur anatomi pada organ telinga dalam. Ototoksisitas dapat menyebabkan gangguan pendengaran, keseimbangan, atau keduanya baik untuk sementara waktu atau permanen. Kerusakan yang ditimbulkan oleh preparat ototoksik tersebut antara lain adalah:<sup>13</sup>

- 1) Degenerasi stria vaskularis. Kelainan patologi ini terjadi pada penggunaan semua jenis obat ototoksik.
- 2) Degenerasi sel epitel sensori. Kelainan patologi ini terjadi pada organ corti dan labirin vestibular, serta perubahan degeneratif ini terjadi dimulai dari basal koklea dan berlanjut terus hingga akhirnya sampai ke bagian apeks.
- 3) Degenerasi sel ganglion. Kelainan ini terjadi sekunder akibat adanya degenerasi dari sel epitel sensori.

**Tabel 6.** Contoh Obat Ototoksik<sup>35</sup>

Golongan Obat Ototoksik	Contoh
Aminoglycosides	Streptomycin, amikacin, tobramycin, gentamycin, kanamycin, capreomycin
Platinum-based chemotherapy	Cisplatin, carboplatin, oxalipatin
Loop diuretics	Furosemide, torasemide, bumetanide, piratenide
Other antibiotics	Erythromycin, vancomycin
Antimalarias	Quinine
Salicylates	Aspirin

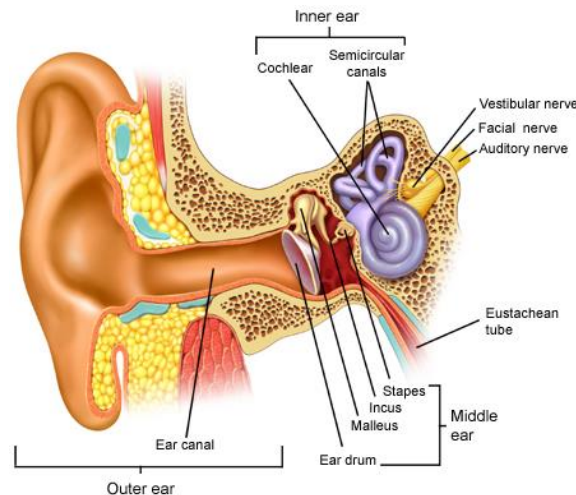
Mekanisme platinum ototoxicity dimediasi oleh produksi radikal bebas (ROS) dan kematian sel. Radikal bebas dihasilkan oleh NADPH oksidase dalam sel-sel rambut bagian dalam karena paparan platinum-based chemotherapy serta menyebabkan pengeluaran sitokin-sitokin tertentu. Radikal bebas di dalam koklea menyebabkan inefisiensi dan gangguan fungsi sintesis enzim normal di koklea.<sup>36</sup> Hal ini berakibat penumpukan ROS disertai dengan penurunan sistem enzim antioksidan dalam koklea seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione reductase* (GSH-R) yang mengakibatkan kerusakan sel dan apoptosis pada sel-sel koklea yang menyebabkan rusaknya sel-sel rambut koklea (*outer* dan *inner hair cells*), stria vaskularis dalam skala media dan saraf di ganglion spiralis.<sup>36</sup> Mekanisme ini kemudian menyebabkan gangguan pendengaran yang gejalanya berupa gangguan dengar nada tinggi dengan atau tanpa tinitus. Gangguan dengar yang terjadi bersifat sensorineural, bilateral, progresif dan permanen. Gangguan dengar dapat muncul setelah pemberian dosis yang pertama atau beberapa hari, bahkan bulan setelah pemberian dosis terakhir.<sup>15</sup>

### **2.3.1 Anatomi Telinga Dalam**

Telinga merupakan organ pendengaran dan keseimbangan. Telinga memiliki tiga bagian, yaitu telinga luar, telinga tengah, dan telinga dalam. Telinga dalam yang terdiri dari serangkaian ruangan dalam pars petrosa tulang temporale, terletak antara telinga tengah di lateral dan meatus acusticus internus di medial.<sup>37</sup>

Telinga dalam terdiri dari serangkaian cavitas tulang (*labyrinth osseus*) dan ductus dan saccus membranaceus (*labyrinth membranaceus*) di dalam cavitas tersebut. Semua struktur tersebut berada dalam pars petrosa tulang

temporale, di antara telinga tengah di lateral dan meatus acusticus internus di medial.<sup>37</sup>



**Gambar 1.** Anatomi Telinga

Struktur-struktur dalam telinga dalam menyalurkan informasi ke encephalon tentang keseimbangan dan pendengaran :

- Ductus cochlearis merupakan organ pendengaran.
- Ductus semicirculares, utriculus, dan sacculus merupakan organ-organ keseimbangan.

Ductus cochlearis mempunyai posisi centralis dalam cochlea labyrinthus osseus yang terbagi menjadi dua saluran (scala vestibuli dan scala tympani).

Organum spirale merupakan organ pendengran, bersandar pada membrana/lamina basilaris, dan berproyeksi ke dalam ductus cochlearis yang tertutup, terisi endolympha.<sup>37</sup>

Vaskularisasi telinga dalam berupa suplai arterial menuju auris interna terbagi antara pembuluh-pembuluh darah yang menyuplai labyrinthus osseus dan labyrinthus membranaceus.<sup>37</sup>

Drainase vena dari labyrinthus membranaceus melalui venae vestibulares dan venae cochleares, yang mengikuti arteriaenya. Venae tersebut bergabung untuk membentuk vena labyrinthi, yang akhirnya bermuara ke dalam sinus petrosus inferior atau sinus sigmoideus.<sup>37</sup>

Persarafan telinga dalam berupa nervus vestibulocochlearis (VIII) membawa serabut-serabut afferent khusus untuk pendengaran (komponen cochlearis) dan keseimbangan (komponen vestibularis). Nervus ini memasuki permukaan lateral truncus encephali, diantara pons dan medulla oblongata, setelah keluar dari tulang temporale melalui meatus acusticus internus dan menyeberangi fossa cranii posterior.<sup>37</sup>

### **2.3.2 Fisiologi Pendengaran**

Pada mekanisme mendengar, aurikula berfungsi untuk menangkap, memantulkan, mengumpulkan serta mengarahkan gelombang suara ke kanalis auditorius eksternus. Proses mendengar diawali dengan ditangkapnya energi bunyi oleh aurikula dalam bentuk gelombang yang dihantarkan melalui udara dipindahkan ke telinga dalam, dengan mengompensasi pengurangan energi suara yang terjadi secara alami dalam proses ketika gelombang suara berpindah dari udara ke air. Membran timpani yang membentang merintangi pintu masuk ke telinga tengah, bergetar ketika terkena gelombang suara. Telinga tengah meneruskan gerakan bergetar membran timpani ke cairan telinga dalam melalui rangkaian tulang pendengaran yang akan memperkuat getaran melalui daya ungkit tulang pendengaran dan perkalian perbandingan luas membran timpani dan foramen ovale. Energi getar yang telah diperkuat ini akan diteruskan ke tulang



pendengaran stapes yang menggerakkan foramen ovale sehingga cairan perilimfe pada skala vestibuli bergerak.<sup>38</sup>

Getaran akibat getaran perilimfe diteruskan melalui membran Reissner yang akan mendorong endolimfe yang akan menyebabkan bergetarnya membran basilaris, sehingga mengakibatkan menekuknya rambut di sel rambut reseptor dalam organ corti sewaktu getaran membran basilaris menggeser rambut-rambut ini relatif terhadap membran tektorium di atasnya, yang berkontak dengan rambut tersebut. Proses ini merupakan rangsang mekanik yang menyebabkan terjadinya defleksi stereosilia sel-sel rambut, sehingga kanal ion terbuka dan terjadi penganakutan ion bermuatan listrik dari badan sel. Keadaan ini menimbulkan proses depolarisasi sel rambut, sehingga melepaskan neurotransmitter ke dalam sinapsis yang akan menimbulkan potensial aksi pada saraf auditorius, lalu perambatan potensial aksi ke korteks auditorius di lobus temporalis otak untuk persepsi suara.<sup>38</sup>

## 2.4 Ambang Pendengaran

Nilai ambang pendengaran adalah suara yang paling lemah yang masih dapat didengar telinga. Batas ambang pendengaran normal untuk manusia adalah pada intensitas -10 dB sampai 25 dB pada seluruh frekuensi.<sup>13</sup>

Nilai ambang pendengaran atau derajat kurang pendengaran dapat ditentukan dari hantaran udara (AC), dengan menggunakan indeks *Fletcher*.<sup>13</sup>

$$\text{Ambang Dengar (AD)} = \frac{AD\ 500\ Hz + AD\ 1000\ Hz + AD\ 2000\ Hz + AD\ 4000\ Hz}{4}$$

Klasifikasi hasil berdasarkan International Standart Organization (ISO) tentang derajat kurang pendengaran adalah:<sup>13</sup>

0 – 25 dB	: Normal
26 – 40 dB	: Kurang pendengaran ringan
41 – 60 dB	: Kurang pendengaran sedang
61 – 90 dB	: Kurang pendengaran berat
>90 dB	: Kurang pendengaran sangat berat

## **2.5 Gangguan Pendengaran**

Gangguan pendengaran (*hearing loss*) adalah berkurangnya kemampuan mendengar baik sebagian atau seluruhnya, pada salah satu atau kedua telinga, baik derajat ringan atau lebih berat dengan ambang pendengaran lebih dari 25 dB pada frekuensi 500, 1000, 2000, dan 4000 Hz.<sup>13</sup>

### **2.5.1 Jenis-jenis Gangguan Pendengaran**

Terdapat tiga jenis gangguan pendengaran, yaitu:<sup>13</sup>

#### **1) *Conductive Hearing Loss* (CHL)**

Tuli konduktif terjadi karena adanya gangguan hantaran suara yang disebabkan oleh kelainan/penyakit di telinga luar atau di telinga tengah. Penyebabnya termasuk pembentukan abnormal dari aurikula atau heliks, serumen dalam kanal telinga, efusi telinga tengah, atau disfungsi atau fiksasi dari rangkaian osikular. Gejala klinis dari CHL biasanya suaranya pelan karena penderita mendengar suaranya sendiri terdengar keras. Di tempat keramaian lebih jelas mendengar (*parakusis willissis*). Salah satu contohnya adalah otosklerosis.

## 2) *Sensorineural Hearing Loss* (SNHL)

Pada tuli sensorineural, gangguan transmisi dapat terjadi pada koklea, saraf vestibulokoklearis (N.VIII), atau jalur persarafan dari telinga ke otak. Akibatnya, otak tidak dapat menangkap dan menginterpretasikan gelombang suara yang ditransmisikan. Gangguan ini dapat disebabkan oleh berbagai etiologi dan faktor-faktor yang merusak sel rambut pada koklea atau merusak saraf vestibulokoklearis (N.VIII).

Tuli sensorineural dibagi dalam tuli sensorineural koklea dan retrokoklea. Tuli sensorineural koklea disebabkan oleh aplasia (congenital), labirinitis (oleh bakteri/virus), intoksikasi obat streptomisin atau alkohol. Tuli sensorineural retrokoklea disebabkan oleh neuroma akustik, tumor sudut pons serebelum, mieloma multipel, cedera otak, perdarahan otak, dan sebagainya. Kerusakan telinga oleh obat, pengaruh suara keras dan usia lanjut akan menyebabkan kerusakan pada penerimaan nada tinggi di bagian basal koklea.

## 3) *Mixed Hearing Loss* (MHL)

Tuli campuran merupakan kombinasi dari tipe konduktif (CHL) dan tipe sensorineural (SNHL).

### **2.5.2 Tes Fungsi Pendengaran**

#### **2.5.2.1 Tes Bisik**

Tes bisik merupakan pemeriksaan dengan menggunakan suara bisikan. Pemeriksaan ini merupakan petunjuk kasar akan adanya ketulian sehingga bersifat semi kuantitatif dengan hasil tes berupa jarak pendengaran (jarak antara pemeriksa

dengan pasien) dan kualitatif berupa jenis ketulian. Pemeriksaan dilakukan dalam ruang yang tenang, dengan jarak 6 meter. Pemeriksa mengucapkan kata-kata terdiri dari 2 suku kata (bysyllabic) setelah ekspirasi normal. Kemudian diukur jarak penderita dengan pemeriksa sewaktu penderita dapat mengulangi kata-kata yang dibisikkan dengan benar. Pada orang normal dapat mendengar 80% dari kata-kata yang dibisikkan pada jarak 6 s/d 10 meter.<sup>13</sup>

#### **2.5.2.2 Tes Garputala**

Pemeriksaan garputala atau tes penala ini bersifat kualitatif. Frekuensi yang biasa digunakan yaitu 512, 1024, 2048 Hz. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui jenis gangguan pendengaran. Terdapat berbagai macam tes garputala, seperti tes Rinne, tes Weber, dan tes Schwabach.<sup>39</sup>

##### **1) Tes Rinne**

Tes Rinne dilakukan dengan membandingkan antara hantaran tulang (HT) dan hantaran udara (HU) pada satu telinga pasien. Cara melakukannya adalah garputala digetarkan kemudian diletakkan pada prosesus mastoid, setelah tidak terdengar maka garputala dipindahkan di depan telinga. Apabila bunyi garputala masih terdengar maka disebut tes Rinne positif (+), namun apabila bunyi garputala sudah tidak terdengar maka disebut tes Rinne negatif (-).<sup>13</sup>

##### **2) Tes Weber**

Tes weber bertujuan untuk membandingkan hantaran tulang antara kedua telinga pasien. Cara melakukannya adalah dengan menggetarkan garputala dan meletakkan tangkainya tegak lurus pada garis horizontal. Kemudian tanyakan kepada pasien, telinga mana yang mendengar atau mendengar lebih keras. Jika

telinga pasien mendengar atau mendengar lebih keras 1 telinga maka terjadi lateralisasi ke sisi telinga tersebut. tidak ada lateralisasi apabila kedua telinga sama-sama tidak mendengar atau sama-sama mendengar.<sup>13</sup>

### 3) Tes Schwabach

Tes Schwabach bertujuan untuk membandingkan hantaran tulang pasien dengan pemeriksa yang pendengarannya normal. Cara melakukannya adalah garputala digetarkan kemudian diletakkan pada prosesus mastoideus pasien, tunggu sampai bunyi menghilang, kemudian pindahkan ke prosesus mastoideus pemeriksa. Apabila bunyi masih terdengar, menunjukkan pendengaran pasien telah mengalami pemendekan. Namun apabila bunyi sudah tidak terdengar lagi, maka pendengaran pasien normal atau memanjang. Apabila pasien masih dapat mendengar bunyi disebut schwabach memanjang, sedangkan apabila sudah tidak dapat mendengar lagi maka pendengaran normal.<sup>13</sup>

**Tabel 7.** Hasil Pemeriksaan Garputala dan Diagnosis<sup>13</sup>

Tes Rinne	Tes Weber	Tes Schwabach	Diagnosis
Positif	Tidak ada lateralisasi	Sama dengan pemeriksa	Normal
Negatif	Lateralisasi ke telinga yang sakit	Memanjang	Tuli Konduktif
Positif	Lateralisasi ke telinga yang sehat	Memendek	Tuli Sensorineural
Catatan: pada tuli konduktif < 30 dB, Rinne bisa masih positif			

### 2.5.2.3 Audiometri

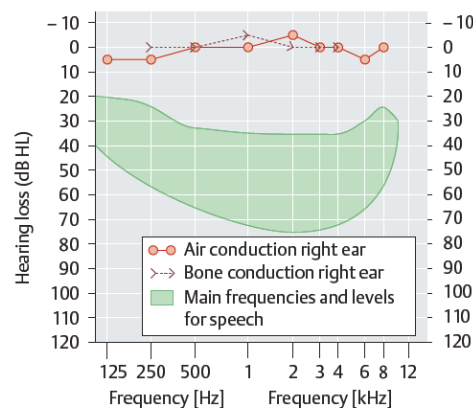
Audiometri adalah suatu alat elektronik yang mengeluarkan nada murni. Pemeriksaan audiometri bertujuan untuk mengetahui derajat gangguan

pendengaran (ringan, sedang, atau berat), jenis gangguan pendengaran (tuli konduktif, tuli sensorineural, atau tuli campuran) serta perbedaan ambang pendengaran atau *gap*.<sup>13</sup> Pemeriksaan audiometri dilakukan dengan mengamati dua komponen, yaitu frekuensi (500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, dan 4000 Hz) pada sumbu *axis* dan intensitas bunyi (-10 sampai 110 dB) pada sumbu *ordinat*. Cara membaca hasil pemeriksaan audiometri adalah dengan melihat grafik yang dihasilkan pada berbagai frekuensi dan intensitas. Telinga kiri ditandai dengan warna biru, sedangkan telinga kanan warna merah.<sup>13</sup>

Jenis kurang pendengaran dapat diamati melalui audiogram didapatkan dengan melihat nilai ambang dengar hantaran udara (AC) dan hantaran tulang (BC) yang dihubungkan dengan garis.

#### 1) Normal

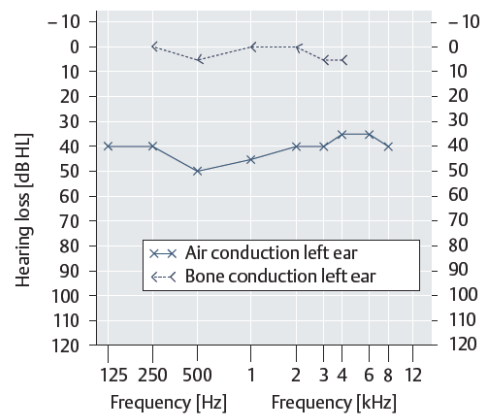
Pendengaran normal apabila grafik BC berimpit dengan grafik AC serta AC dan BC sama atau kurang dari 25 dB.<sup>13</sup>



**Gambar 2.** Audiogram Normal

## 2) Tuli Konduktif (CHL)

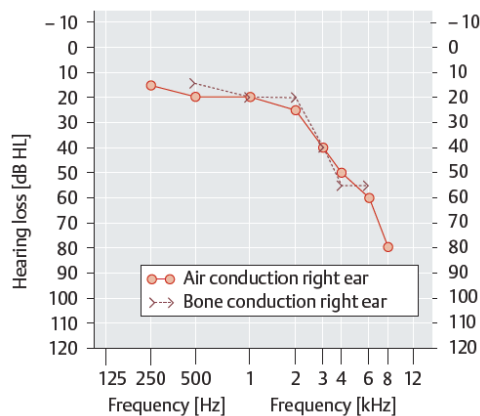
Tuli konduktif terjadi jika hantaran tulang lebih baik dari hantaran udara. Tuli konduktif dapat teridentifikasi dengan penurunan grafik AC lebih dari 25 dB dan BC normal atau kurang dari 25 dB. Pada CHL, AB gap didapatkan  $\geq 10 - 15$  dB.<sup>13</sup>



**Gambar 3.** Audiogram Tipe CHL

## 3) Tuli Sensorineural (SNHL)

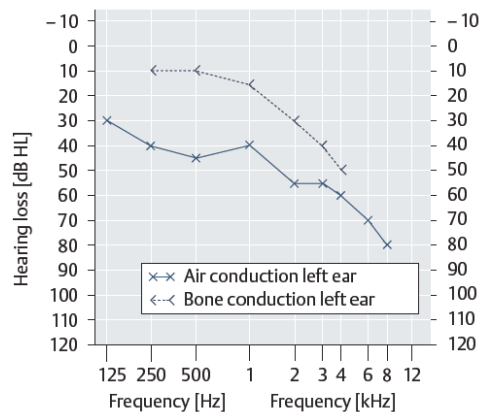
Tuli sensorineural didapatkan apabila hantaran udara lebih baik dari hantaran tulang. Tuli sensorineural dapat diidentifikasi apabila grafik AC dan BC saling berimpit dan lebih dari 25 dB.<sup>13</sup>



**Gambar 4.** Audiogram Tipe SNHL

#### 4) Tuli Campuran (MHL)

Tuli campuran terjadi apabila grafik BC turun lebih dari 25 dB dan AC turun lebih besar dari BC.<sup>13</sup>



**Gambar 5.** Audiogram Tipe MHL

## 2.6 Faktor Yang Mempengaruhi Fungsi Pendengaran

### 2.6.1 Usia

Terdapat berbagai penelitian mengenai faktor-faktor yang dapat mempengaruhi gangguan pendengaran, salah satunya adalah usia. Meningkatnya angka kasus kejadian karsinoma nasofaring terjadi pada usia 40 sampai 50 tahun, tetapi dapat juga terjadi pada anak-anak dan usia remaja.<sup>40</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan oleh *Kristianti et al* (2008), usia terbanyak pada >40 tahun.<sup>41</sup>

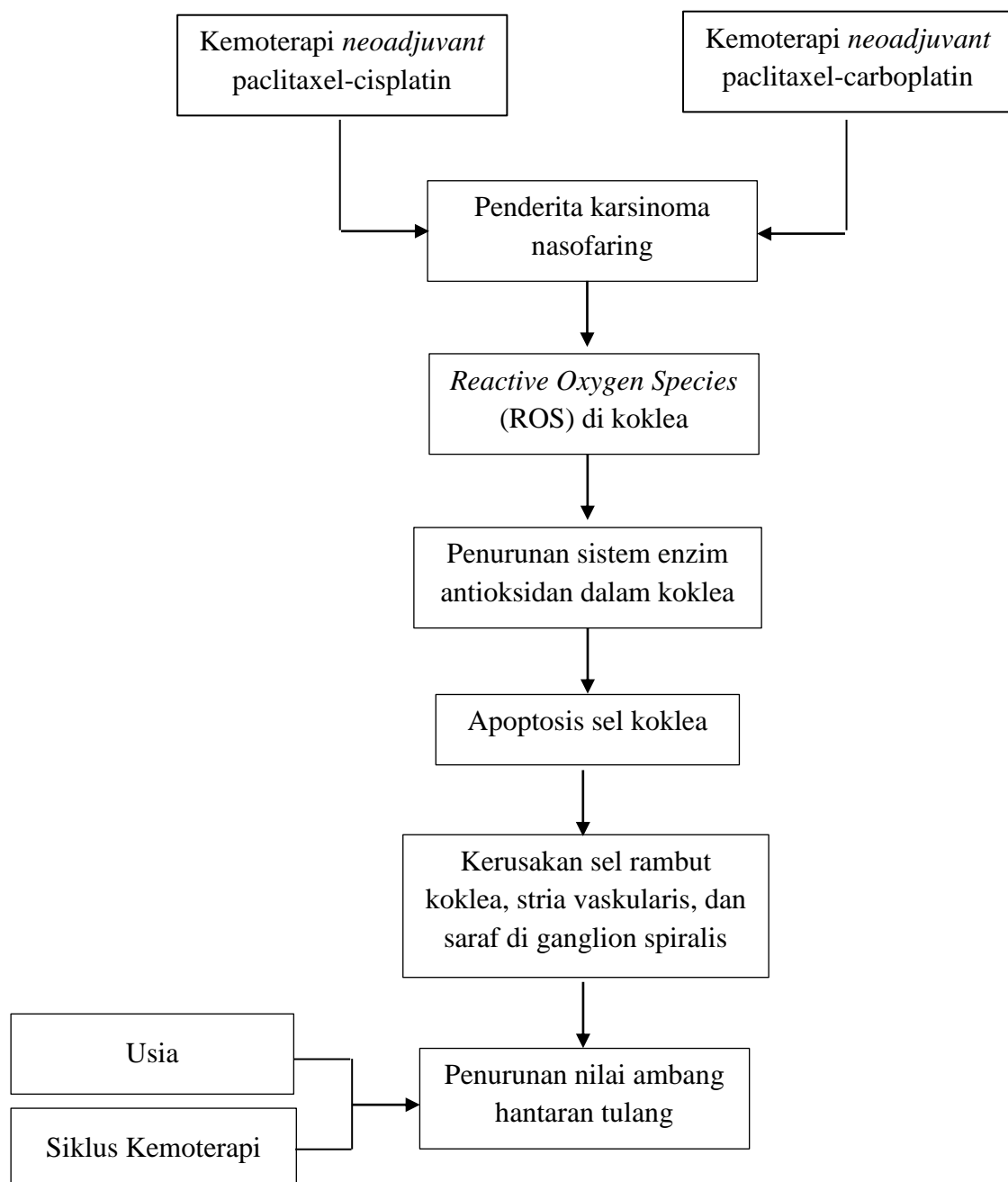
### 2.6.2 Siklus Kemoterapi

Cisplatin dan carboplatin memiliki efek samping, antara lain nefrotoksik, hepatotoksik, neurotoksik, dan ototoksik. Angka kejadian dan derajat beratnya ototoksitas akibat cisplatin dan carboplatin dapat dipengaruhi oleh usia dan jumlah siklus terapi.<sup>42</sup> Penelitian oleh *Zainul et al* (2008) menyebutkan terbukti



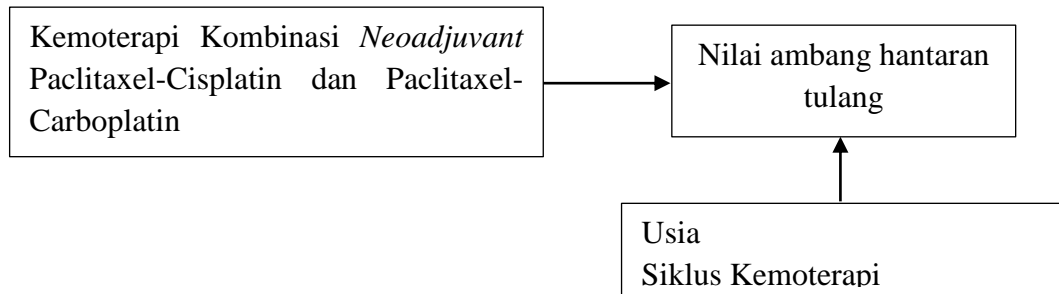
ada hubungan yang signifikan antara kemoterapi cisplatin dengan kejadian ototoksisitas ( $p = 0,027$ ).<sup>43</sup> Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh *Kristianti et al* (2008), hubungan penurunan fungsi sel rambut luar koklea memberikan nilai yang sangat bermakna sejak pemberian siklus pertama ( $p < 0,001$ ).<sup>41</sup>

## 2.7 Kerangka Teori



**Gambar 6.** Kerangka Teori

## 2.8 Kerangka Konsep



**Gambar 7.** Kerangka Konsep

## 2.9 Hipotesis

### 2.9.1 Hipotesis Mayor

Terbukti penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring dengan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin lebih besar dibandingkan dengan paclitaxel-carboplatin.

### 2.9.2 Hipotesis Minor

**2.9.2.1** Terdapat penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat modalitas kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel dan cisplatin.

**2.9.2.2** Terdapat penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat modalitas kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel dan carboplatin.

**2.9.2.3** Penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin lebih besar dibandingkan dengan paclitaxel-carboplatin.